

## **Pemanfaatan Eritropoietin sebagai Neuroprotektan Terhadap Kerusakan Sistem Saraf Pusat Neonatus Akibat Infeksi Varisela Kongenital**

**Kevin Sastra Dhinata<sup>1</sup>, Gideon Thurman Nababan<sup>1</sup>, Danny  
Chandra Pratama<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

### **ABSTRAK**

Varisela merupakan manifestasi dari infeksi virus *Varicella zoster* primer yang dapat menginfeksi seluruh usia terutama pada anak-anak dan ibu hamil. Infeksi virus *Varicella zoster* pada ibu hamil dapat menyebabkan sindrom varisela kongenital. Data epidemiologi infeksi virus *Varicella zoster* kongenital belum terdokumentasi dengan baik bahkan di negara maju. Dampak utama dari sindrom varisela kongenital adalah kerusakan sistem saraf pusat pada bayi. Terapi konvensional yang ada belum dapat mencegah munculnya sindrom varisela kongenital pada bayi. Eritropoietin (EPO) merupakan sitokin dengan fungsi utama untuk memicu terjadinya proses eritropoiesis. Eritropoietin dan reseptornya juga dapat ditemukan di sistem saraf pusat. Eritropoietin berpotensi sebagai neuroprotektor melalui efek antiapoptotik, sekresi berbagai faktor pertumbuhan, stimulasi terhadap proliferasi neuron, serta dapat meningkatkan fungsi sistem saraf pusat. Eritropoietin dapat menembus sawar darah otak (*Blood Brain Barrier*) sehingga dapat memasuki dan memberikan efek di sistem saraf pusat. Eritropoietin (EPO) berpotensi untuk digunakan sebagai konsep mutakhir perlindungan kerusakan sistem saraf pusat akibat infeksi varisela kongenital.

**Kata Kunci:** Eritropoietin (EPO), Infeksi, Neonatus, *Varicella zoster*, Sindroma Varisela Kongenital

### **ABSTRACT**

*Varicella is a manifestation of the primary infection by Varicella-Zoster Virus (VZV) which can infect people of all age, especially pediatrics and pregnant women. VZV infection during pregnancy may cause congenital varicella syndrome. The data about the VZV epidemiology has not been well-documented, even in developed countries. The main implication of congenital varicella syndrome is damage towards neonates' central nervous system. Currently available conventional therapies are unable to prevent the incidence of congenital varicella syndrome on neonates. Erythropoietin (EPO) is a cytokine which mainly functions in the erythropoiesis process. Erythropoietin and its receptors can be found on central nervous system. EPO functions as a neuroprotector by its apoptotic events, secretion of various growth factors, stimulating neural cell proliferation and improving the functioning of central nervous system. EPO can pass through the blood-brain barrier so that it can enter the central nervous system and act on it. EPO has the potential be utilized as a modern concept in protecting the central nervous system from damage due to congenital varicella syndrome.*

**Keywords:** Congenital Varicella Syndrome, Erythropoietin (EPO), Infection, Neonates, Varicella Zoster, Congenital Varicella Syndrome

## 1. PENDAHULUAN

Varisela merupakan infeksi primer oleh *Varisela-zoster Virus* (VZV) yang dapat menginfeksi manusia pada segala usia, dengan angka kejadian terbanyak pada usia 5-9 tahun.<sup>[1,2]</sup> Infeksi pada masa kehamilan, walaupun jarang dapat menyebabkan sindrom varisela kongenital. Angka kejadian *Congenital Varicella Syndrome* (CVS) maupun *neonatal varicella* belum terdokumentasi dengan baik di berbagai negara. Data di Inggris dan Jerman secara kumulatif hanya sekitar 150 kasus, Di Amerika Serikat diperkirakan tiap tahunnya terjadi 41 kasus CVS. Setiap tahun diperkirakan terdapat empat kasus di Kanada, tujuh kasus di Inggris Raya, dan tujuh kasus di Jerman<sup>[3,4]</sup>

CVS dapat berdampak buruk pada fetus yang dikandung berupa abortus spontan, deformitas ekstremitas, defek pada mata, kelainan muskuloskeletal, dan terutama kerusakan sistem saraf pusat.<sup>[2-4]</sup> Manifestasi kerusakan sistem saraf pusat dapat berupa mikrosefali, hidrosefali, atrofi korteks, dan retardasi mental.<sup>[5]</sup> Infeksi pada ibu hamil sesaat sebelum lahir dapat menimbulkan keadaan *neonatal varicella* dan dapat memberikan dampak sangat berat hingga fatalitas pada neonatus.<sup>[6]</sup> Komplikasi pada sistem saraf pusat akibat infeksi varisela kongenital memang langka dan belum tercatat dengan baik, tetapi menjadi salah satu kondisi yang paling dikhawatirkan dan merupakan penyebab utama radang otak dan meningens pada era sebelum vaksinasi varisela dicanangkan.<sup>[7]</sup>

Sejauh ini, langkah-langkah pengobatan varisela pada kehamilan cenderung hanya berfokus pada upaya penyelamatan ibu hamil yang terinfeksi dengan tujuan utama mencegah pneumonia berat. Apabila didapati tanda-tanda varisela dengan pneumonia ibu hamil akan diberikan terapi cairan dan acyclovir intravena sedangkan untuk mengurangi *viral load* dari VZV akan diberikan *varisela-zoster immune globulin* (VZIG). Pemberian VZIG tidak dapat mengeliminasi viremia dalam tubuh ibu hamil, dan karenanya tidak dapat menihilkan peluang

terjadinya *congenital varisela syndrome* atau *neonatal varisela* pada janin yang dikandung.<sup>[6,8,9]</sup>

Kerusakan sistem saraf pusat dapat menurunkan kualitas hidup pasien ke depannya, sehingga perlindungan saraf pusat sangat penting. Eritropoietin (EPO) berpotensi sebagai neuroprotektan yang membantu melindungi dari destruksi sel-sel sistem saraf pusat akibat infeksi varisela dalam kandungan. Pada otak diketahui eritropoietin dapat berperan dalam memicu aktivitas neuroregenerasi, angiogenesis, antiinflamasi, dan memiliki efek antiapoptotik.<sup>[10]</sup> Aktivitas eritropoietin di sistem saraf pusat membuatnya berpotensi digunakan sebagai terapi pendamping untuk mencegah kerusakan pada sistem saraf pusat pada neonatus dengan infeksi varisela kongenital.

## 2. PEMBAHASAN

### 2.1 Varisela: Definisi, Etiologi, dan Patofisiologi

Varisela merupakan penyakit menular yang ditandai dengan lesi vesikuler yang khas pada kulit akibat infeksi primer virus VZV.<sup>[11]</sup> Virus ini menetap setelah infeksi primer dan reaktivasi virus ini akan mengakibatkan zoster.<sup>[3]</sup> Penularan terjadi melalui dua cara, yakni melalui udara dan yang lebih sering melalui kontak kulit langsung dengan cairan vesikel dari penderita infeksi varisela.<sup>[13]</sup> Setelah periode inkubasi selama 10 sampai 23 hari (rata-rata 14 hari), VZV akan menyebar ke kelenjar limfe regional dan bereplikasi lalu terjadi viremia primer dan kemudian menyebar ke hati dan limpa melalui sel mononuklear yang diikuti oleh viremia sekunder dimana terjadi penyebaran ke kulit. Virus kemudian akan menyebabkan degenerasi *ballooning* pada sel-sel epitel kulit yang akan menimbulkan lesi vesikuler yang khas pada infeksi varisela.<sup>[3,11,12]</sup>

### 1.2 Varisela pada Neonatus

Varisela pada neonatus umumnya diakibatkan oleh infeksi VZV pada ibu hamil. Penurunan sistem imun pada pertengahan masa kehamilan dan



neonatus serta imunitas janin belum matang sehingga meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, termasuk oleh VZV.<sup>[14]</sup> Virus pada tubuh ibu kemudian menyebar pada fetus secara transplasental pada fase viremia atau melalui infeksi secara *ascending* melalui membran amnion.<sup>[2]</sup> Kerja sistem imun antiinflamasi pada usia pertengahan kehamilan (sekitar trimester kedua) akan lebih dominan pada ibu hamil dan periode ini merupakan masa di mana janin dalam kandungan berkembang pesat.<sup>[15,16]</sup> Data dari Kanada juga mendukung teori tersebut dimana risiko infeksi varisela pada trimester pertama kehamilan berada pada 0,7%, trimester kedua naik menjadi 2%, dan trimester ketiga 0%.<sup>[6]</sup>

Infeksi pada awal dan pertengahan kehamilan memiliki kecenderungan untuk mengakibatkan CVS yang berakibat embriopati berupa hipoplasia ekstremitas, korioretinitis dan yang terutama gangguan sistem saraf pusat seperti *ataxia* serebelar, hidrosefalus, mikrosefali, ventrikulomegali, serta atrofi dan kalsifikasi korteks serebri. Penelitian menunjukkan 8 dari 9 neonatus yang terkena CVS menunjukkan gangguan pada sistem saraf pusat.<sup>[2,6,15]</sup> Dampak intensif pada CVS terjadi akibat karakteristik VZV yang merupakan virus yang bersifat limfotropik dan neurotropik. Sifat limfotropik memungkinkan VZV untuk menyebar luas melalui sistem limfatik sedangkan sifat neurotropik memungkinkan terjadinya infeksi dan destruksi dan dapat berujung pada hipoplasia ekstremitas akibat denervasi sistem saraf.<sup>[2]</sup> Apabila infeksi VZV muncul pada penghujung kehamilan dimana manifestasi varisela pada ibu muncul pada hari ketujuh sebelum partus hingga dua hari setelah partus, maka neonatus yang dilahirkan dapat menderita *neonatal varicella* yang derajat manifestasinya relatif parah walaupun tanpa embriopati dan terutama berdampak pada sistem saraf pusat akibat tidak tersedianya waktu yang cukup bagi antibodi maternal terhadap VZV untuk berpindah menuju fetus pada akhir masa kehamilan untuk menghindari penyebaran VZV melalui darah.<sup>[5,6,15,16]</sup>

### 2.3 Aktivitas VZV pada Sistem Saraf Pusat dan Kerusakan Otak pada Bayi Akibat Infeksi

Virus *Varicella zoster* pada fase laten terdapat di *dorsal root ganglia* (DRG).<sup>[17]</sup> Neuron pada xenograf dikelilingi oleh sel-sel satelit, dan pada saat terjadi infeksi oleh VZV, keduanya akan mengekspresikan protein-protein dengan sub tipe tertentu seperti TRKA dan RT97, *Neural Cell Adhesion Molecule* (NCAM), *synaptophysin*, dan penanda sebagai tempat masuknya virus herpes (*HVEM/ Herpes Viral Entry Mediator*).<sup>[18,19]</sup> Salah satu protein penyusun kapsid virus yang berperan dalam neuropatogenesis adalah IE63 (*Immediate Early 63 Protein*). Protein ini bekerja dengan cara menghambat fosforilasi *eukaryotic initiation factor 2* dan IFN $\alpha$ .<sup>[20]</sup> Dia juga meregulasi ekspresi IE62 yang berfungsi menghambat fosforilasi IRF3 (*Interferon Regulatory Factor 3*) dan TBK-1 (*Tank Binding Kinase 1*) sehingga pada akhirnya menghambat produksi IFN $\beta$  (Interferon beta) Glikoprotein E (gE) dan glikoprotein I (gI) turut serta dalam neuropatogenesis. Mereka berperan dalam penyebaran virus serta meningkatkan proses replikasi virus di dalam DRG. Proses ini menghasilkan inflamasi dan destruksi pada ganglion-ganglion saraf.<sup>[21]</sup> Otak pada neonatus masih bersifat dinamis sehingga kerusakan pada otak di awal kehidupan seperti masa perinatal dan neonatal mempunyai konsekuensi jangka panjang.

Kerusakan otak pada infeksi didominasi oleh inflamasi yang berlebihan dan tidak terkendali, yang justru bersifat destruktif terhadap sel-sel saraf di otak. Mediator inflamasi seperti interleukin, baik IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor Alpha*), interferon tipe I dan II, serta *reactive oxygen species* merupakan sitokin dan molekul yang berperan aktif dalam menyebabkan kerusakan neuron akibat respons inflamasi.

Sampai saat ini belum ada terapi definitif untuk kerusakan otak akibat infeksi VZV. Adapun terapi yang dapat digunakan dalam penatalaksanaan mencegah kerusakan

otak adalah antibiotik, antivirus, agen anti-inflamasi, inhibisi jalur kematian sel, memacu regenerasi, perkembangan, dan maturasi sel. Terapi terhadap agen infeksi ternyata tidak memberikan hasil yang maksimal dalam mengurangi kasus kerusakan otak, dan oleh karena itu mekanisme neuroproteksi pada infeksi neonatal sebaiknya berfokus kepada regulasi aktivitas inflamasi.<sup>[22]</sup>

## 2.4 Eritropoietin pada Sistem Saraf Pusat

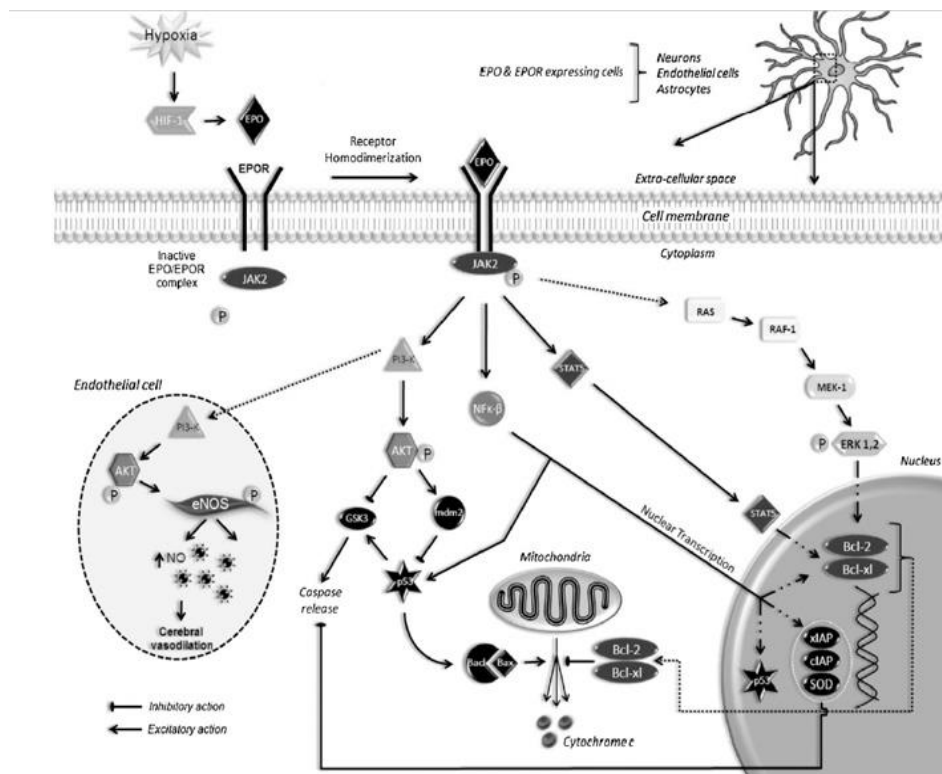
Eritropoietin merupakan glikoprotein berukuran 34 kDa yang tergolong dalam *superfamily* sitokin tipe I. Sebagian besar EPO dihasilkan di ginjal dan fungsi utamanya adalah sebagai sitokin pemicu proses hematopoiesis. Dia juga memiliki fungsi lain selain hematopoiesis. EPO beserta reseptornya juga ditemukan di sel endotelial, jantung, organ reproduksi, dan sistem saraf pusat.<sup>[23]</sup>

Studi pada sampel *in vitro* menemukan adanya reseptor untuk

sitokin EPO pada otak yang diekspresikan pada sel neuron di daerah *hippocampus* dan korteks serebri.<sup>[24]</sup>

Fungsi dan kinerja Eritropoietin pada sistem saraf pusat telah lama diteliti. Terapi Eritropoietin telah mencapai uji klinis pada manusia dengan *randomized control trials* yang menunjukkan bahwa terdapat beberapa efek samping yang terjadi pada golongan dewasa seperti hipertensi, kejang, polisitemia, peningkatan aktivitas pembekuan darah. Namun, belum ada bukti yang menunjukkan efek samping pada golongan dewasa juga dialami oleh golongan neonatal.<sup>[25,26]</sup>

EPO akan berikatan pada dua reseptor yang berdampingan dan kemudian mengaktifasi kaskade jalur sinyal intraseluler. Kemudian reseptor akan mengalami dimerisasi dan mengaktifasi tirosin kinase yang terkait dengan reseptor (*Janus Kinase 2/JAK2*) melalui proses transfosforilasi.



**Gambar 1.** Kinerja Eritropoietin sebagai Neuroprotektor dan Pemicu Neuroregenerasi.<sup>[23]</sup>

Aktivasi jalur JAK2/STAT5 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 5*) akan memfosforilasi STAT-5 yang kemudian mengalami dimerisasi sebelum masuk ke dalam nukleus sel target dan memicu transkripsi gen antiapoptosis yaitu Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) dan Bcl-xL (*B-cell lymphoma-extra large*) untuk mencegah kematian sel.<sup>[23,26,27]</sup> Kematian sel juga dapat dicegah dengan kemampuan Eritropoietin sebagai immunomodulator yang meregulasi aktivitas makrofag dan sel dendritik di sistem neurologi.<sup>[27]</sup> Fungsi EPO dalam imunomodulasi juga ditunjukkan dengan kemampuan EPO untuk merangsang proliferasi dan mengendalikan aktivitas oligodendrosit.<sup>[28]</sup>

EPO dapat bersifat neurotropik (memicu pertumbuhan saraf) dengan memicu sekresi faktor pertumbuhan seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Brain-Derived Growth Factor*, dan faktor pertumbuhan lainnya sehingga aktivitas neuroregenerasi dan angiogenesis di sistem saraf pusat dapat berlangsung dengan baik. Dia dapat merangsang sel-sel progenitor endothelial yang berasal dari sumsum tulang yang kemudian dapat merangsang angiogenesis. Hal ini menimbulkan dugaan bahwa EPO dapat bersinergi dengan faktor pertumbuhan lainnya dan mempunyai kemampuan untuk membantu plastisitas serta proses *remodelling* sel-sel sistem saraf pusat.<sup>[24,27]</sup>

## 2.5 Efektivitas Strategi Terapi Eritropoietin Pada Titik Kerja di Sistem Saraf Pusat

Gonzalez, dkk.<sup>[29]</sup> pada percobaannya berhasil menemukan bahwa pemberian EPO pada tikus usia 21 hari dengan oklusi arteri serebri media dengan efektif menghasilkan peningkatan proliferasi sel punca di region subventrikular *forebrain* dan meningkatkan jumlah sel neuron sehat yang terdeteksi dengan protein penanda (*marker*) Ki67.<sup>[29]</sup> Hasil ini menguatkan dugaan adanya peran EPO dalam peningkatan aktivitas proliferasi neuronal dan oligodendrogenesis dari prekursor *neuronal stem cell area* subventrikel.<sup>[30]</sup> Mekanisme dari temuan

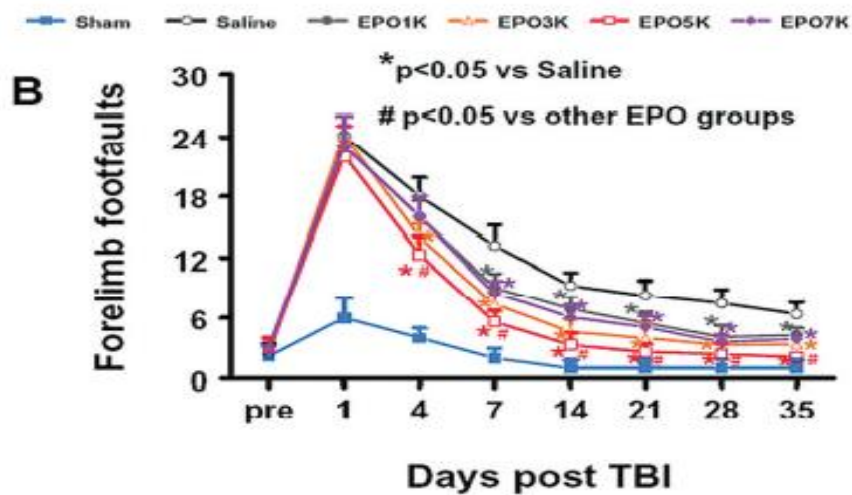
tersebut belum diketahui secara pasti, namun Lobardero, dkk.<sup>[27]</sup> menemukan sel-sel saraf pusat dari tikus dengan cedera *spinal cord* fase akut mengalami peningkatan metabolisme energi. Sedangkan pada model tikus dengan cedera otak traumatis subakut terdapat volume lesi dan *cell loss* yang berkurang setelah pemberian EPO.<sup>[27]</sup>

Evaluasi perkembangan fungsional neurologis terhadap model hewan coba dengan cedera otak traumatik yang mendukung potensi neuroprotektif terhadap sistem saraf pusat. Pada percobaan ini, tikus hewan coba dengan pemberian EPO melakukan lebih sedikit jumlah total kesalahan pergerakan kaki (*forelimb footfaults*) dan tercatat berhasil mencapai perbaikan dengan hasil yang lebih cepat dan maksimal menandakan EPO berperan dalam percepatan perbaikan kualitas sensorimotor.<sup>[24]</sup> Temuan serupa juga diungkapkan Noguchi, dkk.<sup>[28]</sup> dimana pada model tikus dengan Parkinsonisme yang diinduksi obat, terdapat peningkatan aktivitas lokomotor dan ketahanan dari neuron dopaminergik.<sup>[28]</sup> Penggunaan EPO sebagai bahan terapi dalam berbagai eksperimen yang pernah dilakukan sebelumnya pada bayi juga menunjukkan tidak adanya efek samping jangka pendek maupun panjang sehingga relatif aman digunakan.<sup>[30]</sup>

Beberapa literatur menyatakan dibutuhkan administrasi EPO dalam jumlah besar agar menembus sawar darah otak (BBB) dapat mencapai dosis terapi, sehingga dikhawatirkan menimbulkan efek samping berupa tromboemboli, peningkatan hematokrit, serta viskositas darah.<sup>[31]</sup> Akan tetapi, Wu, dkk. melalui penelitian mereka menunjukkan bahwa satu jam pasca pemberian EPO dengan dosis 500U/Kg, 1% dari kadar EPO dalam plasma berada di dalam cairan serebrospinal (*Cerebrospinal Fluid/CSF*), dan pada 18 jam setelah pemberian mencapai 7,3% serta 23 jam setelah pemberian mencapai 9,1% dari kadar EPO dalam plasma, seperti diilustrasikan dalam Tabel 1. Peningkatan kadar EPO membutuhkan waktu karena EPO perlu menembus BBB, dan jumlah EPO yang berhasil menembus BBB tersebut



terbukti telah cukup untuk menimbulkan efek neuroprotektif dan neuroregeneratif.<sup>[32]</sup>



**Gambar 2.** Perbandingan Frekuensi *Forelimb Footfaults* pada Hewan Coba dengan Perlakuan Eritropoietin dengan Pemberian Salin dan Tanpa Perlakuan.<sup>[24]</sup>

Keterangan: EPO: Eritropoietin. EPO1K: EPO dengan dosis 1000U/kg berat badan tikus, EPO3K: EPO dengan dosis 3000U/kg berat badan tikus, EPO5K: EPO dengan dosis 5000U/kg berat badan tikus, EPO7K: EPO dengan dosis 7000U/kg berat badan tikus. TBI: *Traumatic Brain Injury* (Cedera otak traumatik)

**Tabel 1.** Konsentrasi EPO pada Cairan Serebrospinal Setelah Pemberian Secara Intravena.<sup>[32]</sup>

Konsentrasi dalam CSF (U/L)	Konsentrasi dalam Plasma (U/L)	Rasio Konsentrasi dalam CSF/Plasma (%)	Waktu Setelah Pemberian Dosis (jam)
50,9	559,7	9,1	23
58,2	797,4	7,3	18
51,9	5229,0	1,0	1

Keterangan: CSF: *Cerebrospinal fluid* (likuor serebrospinalis).

### 3. SIMPULAN

Berdasarkan pembahasan di atas, dapat diambil simpulan adanya peran EPO sebagai neuroprotektan terhadap kerusakan sistem saraf pusat sebagai akibat dari infeksi varisela kongenital.

EPO dapat meningkatkan penyintasan sel-sel sistem saraf pusat dengan cara memicu transkripsi dari gen-gen antiapoptosis. EPO juga meningkatkan proliferasi sel punca di otak, meningkatkan sekresi faktor pertumbuhan, serta memacu angiogenesis sehingga dapat

membantu proses neuroregenerasi untuk mengganti sel-sel di sistem saraf pusat yang rusak akibat infeksi varisela kongenital. Penelitian pada hewan coba menunjukkan EPO dapat menembus sawar darah otak dengan relatif baik sehingga terdapat dalam konsentrasi yang dapat menghasilkan efek terapeutik berupa perbaikan fungsi kognitif pada hewan coba dengan cedera otak traumatik.

Mengingat dampak yang besar dan permanen dari kerusakan sistem saraf pusat terhadap kualitas hidup neonatus penderita infeksi varisela kongenital, diharapkan efek

neuroprotektif dari eritropoietin dapat memberikan perbaikan dan peningkatan kualitas hidup penderita.

#### 4. SARAN

Perlu penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas dan keamanan injeksi intravena EPO dan keamanan pemberian EPO pada manusia dalam jangka panjang. Penggunaan EPO sebagai terapi pendamping dalam pencegahan kerusakan sistem saraf pusat pada infeksi varisela kongenital diharapkan dapat bermanfaat bagi masyarakat.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Theresia, Hadinegoro SRS. Terapi Asiklovir pada Anak dengan Varisela Tanpa Penyulit. *Sari Pediatri*. 2010 Apr; 11(6):440-7.
2. Smith CK, Arvin AM. Varicella in the Fetus and Newborn. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2009; 14:209-17.
3. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ., editors. Felgin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Ed. 7. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.
4. Sauerbrei A. Preventing Congenital Varicella Syndrome with Immunization. *J Canadian Medical Association*. 2011 Feb; 183(3):E169-170.
5. Lamont R, Sobel J, Carrington D, Mazaki-Tovi S, Kusanovic J, Vaisbuch E, Romero R. Varicella-Zoster Virus (Chickenpox) Infection in Pregnancy. *BJOG* 2011; 118:1155-62
6. Shrim A, Koren G, Yudin MH, Farine D, Gagnon R, Hudon L, et al. Management of Varicella Infection (Chickenpox) in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012; 34(3):287-92.
7. Phaud BA, Glaser CA, Dekker CL, Arvin AM, Schmid DS. Varicella Zoster Disease of the Central Nervous System. *J of Infectious Diseases*. 2011; 203:316-23.
8. Cohen A, Moschopoulos P, Stlehm RE, Koren G. Congenital Varicella Syndrome: The Evidence for Secondary Prevention with Varicella-Zoster Immune Globulin. *J Canadian Medical Association*. 2011 Feb; 183(2):204-208.
9. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. *Williams Obstetrics*. Ed. 24. San Fransisco: McGraw-Hill; 2014.
10. Lan K, Tien L, Cai Z, Lin S, Pang Y, Tanaka S, et al. Erythropoietin Ameliorates Neonatal Hypoxia-Ischemia-Induced Neurobehavioral Deficits, Neuroinflammation, and Hippocampal Injury in the Juvenile Rat. *International J of Molecular Sciences*. 2016; 17(289).
11. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology*. Ed. 24. San Fransisco: McGraw-Hill; 2013.
12. Kurniawan M, Dessy N, Tatang M. Varicela Zoster pada Anak. *Medicinus*. 2009; 3(1):23-31.
13. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Ed. 13. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2015.
14. Mor G, Cardenas I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *American J of Reproductive Immunology*. 2010; 63:425-33.
15. Bhardwaj AK, Sharma PD, Sharma A. Neonatal Varicella: A Case Report. *J Australasian Medical*. 2011; 4(6):291-3.
16. Gardella C, Brown ZA. Managing Varicella Zoster Infection in Pregnancy. *Cleveland Clinic Journal Medicine*. 2007 Apr; 74(4):290-6.
17. Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM. Molecular Mechanisms of Varicella Zoster Virus Pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*. 2011; 12(3):197-210
18. Reichelt M, Zerboni L, Arvin AM. Mechanisms of Varicella-Zoster Virus Neuropathogenesis in Human Dorsal Root Ganglia. *J of Virology* 2008 Apr; 82(8):3971-83
19. Zerboni L, Reichelt M, Arvin A. Varicella-Zoster Virus Neurotropism



- in SCID Mouse-Human Dorsal Root Ganglia Xenografts. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2010; 342:255-76.
20. Ambagala APN, Cohen JI. Varicella-Zoster Virus IE63, a Major Viral Latency Protein, is Required to Inhibit the Alpha Interferon-Induced Antiviral Response. *Journal of Virology* 2007; 81(15):7844-51.
  21. Zerboni, L., Berarducci, B., Rajamani, J., Jones, C. D., Zehnder, J. L., & Arvin, A. Varicella-Zoster Virus Glycoprotein E Is a Critical Determinant of Virulence in the SCID Mouse-Human Model of Neuropathogenesis. *Journal of Virology.* 2011; 85(1):98–111.
  22. Ranchodd SM, Gunn KC, Fowke TM, Davidson JO, Lear CA, Bai J, et al. Potential Neuroprotective Strategies for Perinatal Infection and Inflammation. *International Journal of Neurodevelopmental Neuroscience.* 2015; 45:44-54.
  23. Ponce LL, Navarro JC, Ahmed O, Robertson CS. Erythropoietin Neuroprotection with Traumatic Brain Injury. *Pathophysiology.* 2013; 20:31-8.
  24. Meng Y, Xiong Y, Mahmood A, Zhang Y, Qu C, Choop M. Dose-dependent Neurorestorative Effects of Delayed Treatment of Traumatic Brain Injury with Recombinant Human Erythropoietin in Rats. *Journal of Neurosurgery.* 2011; 115(3):550-560.
  25. Juul SE, Mayock DE, Comstock BA, Heagerty PJ. Neuroprotective Potential of Erythropoietin in Neonates; Design of a Randomized Trial. *Maternal Health, Neonatology, Perinatology.* 2015; 1(27).
  26. Rangarajan V, Juul SE. Erythropoietin: Emerging Role of Erythropoietin in Neonatal Neuroprotection. *Pediatric Neurology.* 2014; 51:481-8.
  27. Lombardero M, Kovacs K, Scheithauer BW. Erythropoietin: A Hormone with Multiple Functions. *Pathobiology.* 2011; 78:41-53.
  28. Noguchi CT, Asavaritikrai P, Teng R, Jia Y. Role of Erythropoietin in the Brain. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007 Nov; 64(2):159-71.
  29. Gonzalez FF, Larphaveesarp A, McQuillen P, Derugin N, Wendland M, Spadafora R, Ferriero DM. Erythropoietin Increases Neurogenesis and Oligodendroglial Development of Subventricular Zone Precursor Cells After Neonatal Stroke. *Stroke.* 2013 Mar; 44:753-8.
  30. Jantzie LL, Miller RH, Robinson S. Erythropoietin Signaling Promotes Oligodendrocyte Development Following Prenatal Systemic Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Pediatric Research.* 2013; 74:658-67.
  31. Wagner JP, Black IB, DiCicco-Bloom E. Stimulation of Neonatal and Adult Brain Neurogenesis by Subcutaneous Injection of Basic Fibroblast Growth Factor. *The Journal of Neuroscience.* 1999 Jul; 19(4):6006-16.
  32. Wu YW, Bauer LA, Ballard RA, Ferreiro DM, Gidden DV, Mayock DE, et al. Erythropoietin for Neuroprotection in Neonatal Encephalopathy: Safety and Pharmacokinetics. *Pediatrics.* 2012 Oct; 130(4):683-91.

